

84-115581/19 HESSLINGER H	B01	HESS/ 17.11.83 *DE 3341-638-A	B(1-A2, 1-C9, 12-K3) 3 041
17.11.83-DE-341638 (03.05.84) A61k-31/56 Three-phase contraceptive to inhibit ovulation - contains synthetic oestrogen ethynyl-oestradiol and low-potency gestagen lynestrenol in reduced hormone doses			<u>FORMULATION</u> The pills for the first 6 days contain 30 µg ethinyloestradiol and 0.75 mg lynestrenol; the pills for the next 5 days contain 40 µg ethinyloestradiol and 1.0 mg lynestrenol; and the pills for the next 11 days contain 30 µg ethinyloestradiol and 1.5 mg lynestrenol.
C84-048581 <u>CONTRACEPTIVE CLAIMED</u> A 3-phase ovulation inhibitor contains a synthetic oestrogen and the gestagen lynestrenol. <u>USES/ADVANTAGES</u> The contraceptive uses a gestagen which is less potent than others and has a lower total steroid dose per cycle than other contraceptives: 0.68 mg oestrogen and 26 mg gestagen cf. 1.10 mg oestrogen and 37.5 mg gestagen in ovanone. The pill is better tolerated by the body (reduced risk of sickness, headaches, breast expansion, thromboembolism, putting on weight and depression) and despite low hormone doses gives a stable cycle (no intermediate bleeding or "spotting"). A three-phase contraceptive more closely imitates physiological relationships than the 2-phase contraceptive (ovanone).			<u>EXAMPLE</u> None given. (6pp1401LHDwgNo0/0). DE3341638-A

BEST AVAILABLE COPY

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3341 638 A 1

⑤1 Int. Cl. 3:
A61K 31/565

②1 Aktenzeichen: P 33 41 638.9
②2 Anmeldetag: 17. 11. 83
④3 Offenlegungstag: 3. 5. 84

Mit Einverständnis des Anmelders offengelegte Anmeldung gemäß § 31 Abs. 2 Ziffer 1 PatG

⑦1 Anmelder:
Heßlinger, Hermann, Dr.rer.nat., 8000 München, DE

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Dreiphasen-Präparat zur Empfängnisverhütung aus Ethinylöstradiol und Lynestrenol

Ein Dreiphasen-Präparat zur Empfängnisverhütung aus Ethinylöstradiol und Lynestrenol.

Mit dem Verabreichungsmodus eines derartigen Dreiphasen-Kontrazeptivums werden physiologische Verhältnisse ideal nachgeahmt. Die merkliche Reduktion der Steroid-Gesamtdosis pro Zyklus gewährleistet ein geringes Risiko für Nebenwirkungen und macht die »Pille« somit noch verträglicher.

Trotz geringer Hormongaben stellt sich ein stabiler Zyklusablauf ein (weniger Zwischenblutungen).

Dreiphasen-Kontrazeptivum nach Dr. H. Heßlinger

Zusammensetzung:

6 Tage 30 µg Ethinylöstradiol + 0.75 mg Lynestrenol

5 Tage 40 µg Ethinylöstradiol + 1.0 mg Lynestrenol

11 Tage 30 µg Ethinylöstradiol + 1.5 mg Lynestrenol

DE 3341 638 A 1

BEST AVAILABLE COPY

17.11.83

3341638

Patentansprüche (§ 35 Abs.1 Satz3 Nr.2 PatG)

Oberbegriff

Ovulationshemmer - ein Dreiphasen-
Präparat mit dem Gestagen Lynestrenol

Kennzeichnender Teil

optimale Zyklus - gerechte Wirkstoff-
kombination aus einem synthetischen
Östrogen und einem Gestagen

1) Bezeichnung der Erfindung

Ein Dreiphasen-Präparat zur Empfängnisverhütung aus Ethinyl-
östradiol und Lynestrenol

2) Technisches Gebiet

Hormonale Kontrazeptiva.

Mit dem Verabreichungsmodus eines Dreiphasen- (Dreistufen-) Kontrazeptivums werden physiologische Verhältnisse nachgeahmt !

3) Stand der Technik

Im Juni 1961 wurde in der BRD das erste Pillenpräparat Anovlar zur Empfängnisverhütung eingeführt. Im Laufe der folgenden Jahre stellte sich heraus, daß die anfänglich sehr hohe Dosierung (50 Mikrogramm Ethinylöstradiol ; 4 mg Norethisteronacetat) für den gewünschten Effekt nicht erforderlich war. Also ging die Entwicklung dahin, die Dosen beider Komponenten der Pille zu vermindern, um Nebenwirkungen zu reduzieren und die Verträglichkeit zu steigern. Heute geht es darum, eine Kombination zu finden, die den Stoffwechsel nur minimal tangiert und eine gute Zyklusstabilität gewährleistet. Die in den letzten Jahren entwickelten Zweiphasen- bzw. Dreiphasenpräparate kommen diesen Forderungen weitgehend entgegen.

Marktführer Ovanon (Fa. Nourypharma - München)

- Zweiphasenpräparat (Ethinylöstradiol, Lynestrenol)
- Östrogen Gesamtdosis pro Zyklus 1.10 mg (22 Tbl.)
- Gestagen Gesamtdosis pro Zyklus 37.5 mg (22 Tbl.)

Kritik

- herkömmliche Zweiphasenpräparate sind in der Verordnung häufig schon Mittel der zweiten Wahl !
- Steroid Gesamtdosis pro Zyklus könnte noch merklich reduziert werden
- Verträglichkeit und Zyklusstabilität ließen sich noch steigern

Dreistufenpräparat Triquilar (Fa. Schering - Berlin)

- erstes Dreistufenpräparat
 - Kombinationspräparat aus Ethinylöstradiol und Levo - norgestrel
 - Zusammensetzung
- | | | |
|---------|---|------------------------------|
| 6 Tage | 30 ug Ethinylöstradiol + | 0.050 mg Levonorgestrel |
| 5 Tage | 40 ug " + | 0.075 mg " |
| 10 Tage | 30 ug " + | 0.125 mg " |

Kritik

- Transformationsdosis beträgt für d - Norgestrel 6 mg (für Lynestrenol 150 mg)
- d Norgestrel ist somit eine potente Substanz
- es besitzt eine hormonelle Restwirkung;
dies führt im Einzelfall zu:
 - a) Gewichtszunahmen
 - b) Ausfall des Kopfhaares
 - c) vermehrte Behaarung im Gesicht, an Armen und Beinen
 - d) Akne
 - e) senkt HDL Spiegel (Schutz gegen Arteriosklerose)

4) Welche Aufgabe soll gelöst werden?

Es sollte eine physiologische und Zyklus-gerechte Wirkstoffkombination aus einem synthetischen Östrogen und einem wenig potenten Gestagen gefunden werden. Die Steroid Gesamtdosis pro Zyklus sollte merklich reduziert werden.

5) Dreiphasen - Präparat nach Dr. H. Heßlinger

Zusammensetzung:

6 Tage	30 µg Ethinylöstradiol	0.75 mg Lynestrenol
5 Tage	40 µg "	1.0 mg "
11 Tage	30 µg "	1.5 mg "

6) Vorteilhafte Wirkungen (Bezugnahme auf den bisherigen Stand der Technik)

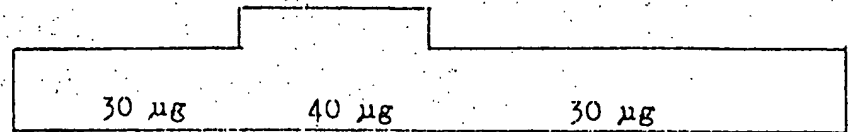
- erstes Dreiphasen-Kontrazeptivum mit Lynestrenol
- Transformationsdosis für Lynestrenol 150 mg
(d-Norgestrel in Triquilar 6 mg)
- Steroid Gesamtdosis pro Zyklus deutlich reduziert
0.68 mg Östrogen / 26 mg Gestagen
(Ovanon: 1.10 mg Östrogen / 37.5 mg Gestagen)
- die Pille wird somit noch verträglicher!
(also ein noch geringeres Risiko für:
Übelkeit, Kopfschmerzen, Brustspannen, Thromboembolien
Gewichtszunahmen, Depressionen)
- trotz geringer Hormongaben ein stabiler Zyklusablauf
(weniger Zwischenblutungen)
- mit dem Verabreichungsmodus eines Dreiphasen-Kontrazeptivums werden physiologische Verhältnisse ideal nachgeahmt (Vorteil gegenüber einem Zweistufenpräparat wie Ovanon)

Nummer:
Int. Cl.³:
Anmeldetag:
Offenlegungstag:

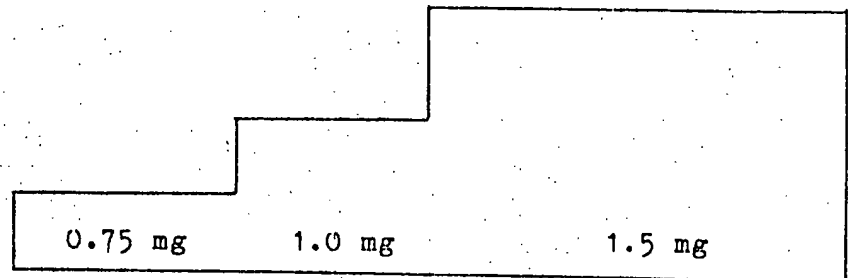
33 41 638
A 61 K 31/565
17. November 1983
3. Mai 1984

Zeichnung (§ 6 Pat Anm VO)

Ethinyl -
östradiol



Lynestrenol



Tage

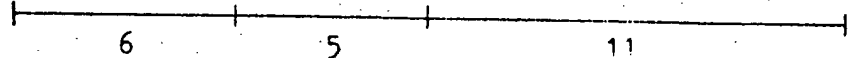


Abb. 1 Dreiphasen-Kontrazeptivum (nach Dr.H.MeBlinger)